

S. KED  
2013

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN CYP2A6 PADA  
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI  
RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh :  
**ABDURRAHMAN HADI**  
**04091001047**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2013**



S  
GIG. 2107

Abd

i

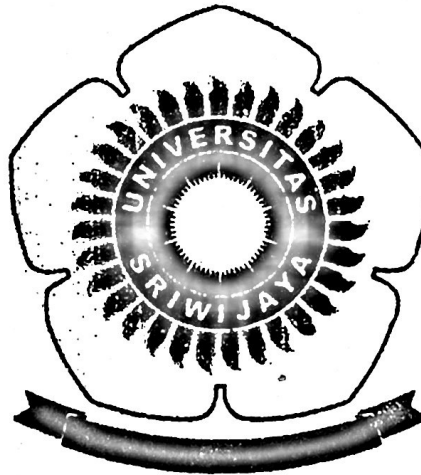
2013



**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN CYP2A6 PADA  
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI  
RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh :

**ABDURRAHMAN HADI**

**04091001047**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2013**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN CYP2A6 PADA**  
**PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI**  
**RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD**  
**HOESIN PALEMBANG**

Oleh:  
**ABDURRAHMAN HADI**  
04091001047

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Palembang, 30 Januari 2013

**Pembimbing I,**

**Dra. Lusia Hayati, M.Sc**  
NIP. 1957 0630 198503 2001



.....

**Pembimbing II,**

**Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed**  
NIP. 1966 0929 199601 1001



.....


**Penguji,**

**Dr. Denny Satria U, Sp.THT-KL, M.Si, Med**  
NIP. 1978 1124 201012 1 001



.....

**Mengetahui,**  
**Pembantu Dekan I**

  
**dr. Mutiara Budi Azhar, S.U., M.Med.Sc**  
NIP. 1952 0107 198303 1 001

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor\*~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2013

Yang membuat pernyataan



Abdurrahman Hadi

04091001047

\*Coret yang tidak perlu



## ABSTRAK

### IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *CYP2A6* PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Abdurrahman Hadi, 53 halaman, 2013)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar belakang:** Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring. Penderita KNF jarang ditemukan di negara-negara Barat, namun prevalensinya ditemukan cukup tinggi di Cina Selatan dan Asia Tenggara. Di Indonesia, berdasarkan data laboratorium patologi anatomi, KNF selalu berada dalam kedudukan lima besar dari tumor ganas tubuh. Nitrosamin saat ini telah teridentifikasi menjadi zat karsinogenik yang memicu KNF. Pada penelitian ini, diidentifikasi gen yang memetabolisme nitrosamin, sitokrom P450 2A6 (*CYP2A6*), mempunyai peran penting dalam perkembangan KNF.

**Metode:** Penelitian ini berjenis deskriptif dengan pendekatan cross sectional yang dilakukan kepada 47 partisipan penderita KNF. Identifikasi polimorfisme *CYP2A6* dilakukan dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*) amplifikasi dan RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *Bst*UI untuk mendeteksi alel *wild type* dan mutan yaitu *\*1A* dan non-*\*1A*.

**Hasil:** Distribusi frekuensi genotip *CYP2A6\*1A/\*1A*, *\*1A/non\*1A*, dan non-*\*1A/non\*1A* gen *CYP2A6* pada subyek masing-masing 7 orang (14,89%), 27 orang (57,45%), dan 13 orang (27,66%). Distribusi frekuensi alel *CYP2A6* untuk alel adalah *\*1A* 41alel (43,62%) dan alel non-*\*1A* adalah 53 alel (56,38%).

**Kesimpulan:** ditemukan tingginya frekuensi alel mutan non-*\*1A* gen *CYP2A6* (56,38%) pada pasien karsinoma nasofaring.

**Kata kunci:** *Karsinoma Nasofaring, Polimorfisme, Gen CYP2A6, Nitrosamin*

## ABSTRACT

### IDENTIFICATION OF GENE *CYP2A6* POLYMORPHISM IN NASOPHARINGEAL CARCINOMA WHO TREATED IN RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Abdurrahman Hadi, 53 pages, 2013)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy originating from nasopharyngeal epithelial cells. NPC is rare in Western countries, but highly prevalence is found in South China and Southeast Asia. In Indonesia, based on the pathological-anatomy laboratory data, nasopharyngeal carcinoma is always among the top five positions of malignant tumors of the human body. Nitrosamine has been identified as a carcinogen for NPC. Here, we investigated if a nitrosamine metabolizing gene, cytochrome P450 2A6 (*CYP2A6*), played an important role in NPC development.

**Method:** This research was a descriptive cross-sectional study. The *CYP2A6* were studied in 47 NPC patients. Identification of polymorphism was done by PCR (Polymerase Chain Reaction) and RFLP (restriction fragment length polymorphism) using enzyme *Bst*UI to distinguish between allele *\*1A* and non *\*1A*.

**Result:** We found the genotype distribution frequency of *CYP2A6\*1A/\*1A*, *\*1A/non\*1A*, and non *\*1A/non\*1A* on participant is 7 (14,89%), 27(57,45%), and 13 (27,66%). Distribution of allele of *CYP2A6* for *\*1A* is 41(43,62%) and non *\*1A* allele is 53(56,38%).

**Conclusion:** Over all, highly mutant allele of *CYP2A6* polymorphism (56,38%) is found in nasopharyngeal carcinoma.

**Keyword:** *Nasopharyngeal Carcinoma, Polymorphism, Gene CYP2A6, Nitrosamine*



## KATA PENGANTAR

Puji beserta syukur ke hadirat Allah Ta'ala atas nikmat kesehatan dan kesempatan yang diberikan, dan atas kehendak-Nya jualah skripsi yang berjudul **"IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN CYP2A6 PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG"** ini dapat diselesaikan. Shalawat dan salam juga untuk yang mulia Rasul, yang telah membawa umat manusia dari zaman kebodohan kepada yang penuh ilmu dan pengetahuan.

Kanker merupakan salah satu komponen dari penyakit *non-communicable disease* (NCD) yang saat ini menjadi permasalahan bangsa. Penyakit ini biasanya terlambat terdeteksi sehingga memiliki prognosis yang buruk. Penelitian ini ditujukan menjadi awalan penelitian lainnya dalam deteksi dini kanker. Skripsi ini meneliti tentang penyakit karsinoma nasofaring ditinjau dari faktor genetik yaitu gen *CYP2A6*. Tugas akhir ini melengkapi pergerakan penulis selama menjadi mahasiswa sesuai dengan motto kemahasiswaannya: *Reaserch, Advocacy and Action* (RAA).

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Sriwijaya Dr. dr. H. M. Zulkarnaen, M.Med.Sc, PKK. beserta segenap dosen dan seluruh civitas akademika atas penimbaan ilmu yang telah diberikan, baik itu ilmu akademik maupun non akademik, yang sangat berguna bagi penulis untuk nantinya menjadi tenaga kesehatan bangsa ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dra. Lusia Hayati, M.Sc selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dorongan, koreksi dan perbaikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi baik dan tepat pada waktunya.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dorongan, koreksi dan perbaikan serta kesempatan untuk membantu proyek penelitian beliau sehingga terlaksanalah penelitian ini. Beliau adalah teladan muda pejuang penelitian di ladang kering peneliti.

Ungkapan terima kasih juga penulis sampaikan dr. Denny Satria Utama Sp.THT-KL, M.MSi.Med selaku penguji yang telah memberikan kritikan membangun, saran, masukan dan kesedian waktu untuk membantu menyempurnakan, menguji dan menilai skripsi ini. Semoga tetap menginspirasi.

Terima kasih penulis sampaikan kepada mbak Venny Patricia, S.Pd, M.Kes. yang telah memperjuangkan penelitian ini dengan pengerjaan yang cepat dan diskusi yang bermanfaat.

Ungkapan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua, Papa Drs. H. Ibrahim Rusdi dan Mama Hj. Ratna Yulis, atas dukungan, dorongan, semangat, cinta dan kasih sehingga penulisan skripsi dan perkuliahan disini terasa mudah. Kepada Aa Yudi, Icha, Aziz dan Dhafi terima kasih saya sampaikan karena telah menjadikan saya mengerti tentang sifat tanggung jawab, menghargai, mengayomi, dan toleransi.

Saya ucapkan terima kasih kepada teman-teman seperjuangan penelitian Enggar, Agus, dan Agus. Kemudian kepada teman-teman seperjuangan perkuliahan PDU 09 Pijay, Adi, Ferdi, Eki, Felani, Reggy, Benny, Ramadhan, Hafiz dan semuanya yang tidak bisa dituliskan satu persatu selamat berjuang di dunia baru. Serta terima kasih kepada teman teman organisasi terutama Kastrat: Fajar, Ashari, Agra, K Franz, Hafiz, Bagus, dan Nabila.

Akhirnya penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2013

Abdurrahman Hadi  
04091001047



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Karsinoma Nasofaring.....	5
2.1.1. Anatomi Nasofaring .....	5
2.1.2. Definisi .....	6
2.1.3. Epidemiologi .....	6
2.1.4. Etiologi .....	7
2.1.5. Gejala dan Tanda .....	8
2.1.6. Diagnosis .....	8
2.1.7. Histopatologi .....	10
2.1.8. Stadium.....	11
2.1.9. Terapi .....	13
2.2. Xenobiotik.....	14
2.2.1. Sitokrom P450.....	15
2.2.2. CYP2A6 .....	16
2.2.3. Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i> .....	17
2.3. Kerangka Teori.....	21

<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Jenis Penelitian.....	22
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	22
3.3. Populasi dan Sampel	
3.3.1. Populasi .....	22
3.3.2. Sampel .....	22
3.3.3. Kriteria Inklusi.....	23
3.3.4. Kriteria Eksklusi.....	23
3.4. Variabel Penelitian .....	23
3.5. Definisi Operasional.....	23
3.6. Kerangka Operasional .....	26
3.7. Cara Pengumpulan Data.....	
3.7.1. Pengambilan Darah .....	27
3.7.2. Isolasi DNA	
3.7.2.1 Alat dan Bahan .....	27
3.7.2.2 Cara Kerja .....	27
3.7.3. Desain Primer yang Spesifik .....	28
3.7.4. <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	28
3.7.5. Deteksi Produk PCR Dengan	
Elektroforesis Gel Agarose.....	30
3.7.6. Deteksi Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i>	
dengan Teknik RFLP.....	31
3.7.7. Rencana Pengolahan dan Penyajian Data.....	31
3.8. Personalia Penelitian .....	31
 <b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
4.1. Partisipan Penelitian.....	32
4.1.1. Distribusi penderita Karsinoma Nasofaring	
Berdasarkan Usia .....	32
4.1.2. Distribusi penderita Karsinoma Nasofaring	
Berdasarkan Jenis Kelamin .....	33
4.1.3. Distribusi penderita Karsinoma Nasofaring	
Berdasarkan Etnis .....	33
4.1.4. Distribusi penderita Karsinoma Nasofaring	
Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi.....	34
4.2. Hasil PCR.....	34
4.3. RFLP Menggunakan Enzim <i>Bst</i> UI.....	35
4.4. Distribusi Genotip dan Alel Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i>	
pada Penelitian	
4.4.1. Distribusi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i> .....	36
4.4.2. Distribusi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i>	
Berdasarkan Usia.....	37
4.4.3. Distribusi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i>	
Berdasarkan Jenis Kelamin.....	38
4.4.4. Distribusi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i>	



	Berdasarkan Etnis .....	39
4.4.5.	Distribusi Genotip dan Alel <i>Gen CYP2A6</i> Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi .....	40
<b>BAB V</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	
5.1.	Karakteristik Partisipan Penelitian .....	41
5.2.	Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i> pada Penderita Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	42
5.3.	Hambatan dan Kekurangan Penelitian .....	46
<b>BAB VI</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1.	Simpulan.....	48
6.2.	Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	50
<b>LAMPIRAN</b>	.....	54
<b>BIODATA</b>	.....	66

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Tingkatan Stadium Karsinoma Nasofaring.....	12
2. NasofaringSifat sitokrom P450 manusia .....	16
3. Berbagai isoform P450 dan fungsinya.....	16
4. Alel Varian dan tipe polimorfisme gen <i>CYP2A6</i> .....	19
5. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme gen, <i>CYP2A6</i> dan banyak produk PCR yang dihasilkan .....	29
6. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen <i>CYP2A6</i> .....	29
7. Distribusi partisipan penelitian menurut usia .....	32
8. Distribusi partisipan penelitian menurut jenis kelamin .....	33
9. Distribusi partisipan penelitian menurut etnis .....	33
10. Distribusi partisipan penelitian menurut hasil pemeriksaan patologi anatomi .....	34
11. Distribusi genotip gen <i>CYP2A6</i> pada partisipan penelitian .....	36
12. Distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> pada partisipan penelitian .....	36
13. Distribusi genotip gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan kelompok usia .....	37
14. Distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan kelompok usia.....	37
15. . Distribusi genotip gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan jenis kelamin .....	38
16. . Distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan jenis kelamin.....	38
17. Distribusi genotip gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan etnis .....	39
18. Distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan etnis .....	39
19. Distribusi genotip gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi .....	40
20. Distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi .....	40
21. Distribusi genotip berbagai penelitian gen <i>CYP2A6</i> .....	43
22. Distribusi alel berbagai penelitian gen <i>CYP2A6</i> .....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Nasofaring .....	5
2. Gambaran histopatologi karsinoma nasofaring .....	10
3. Mekanisme kerja sitokrom P450 .....	15
4. Sekuens dan polimorfisme gen <i>CYP2A6</i> .....	20
5. Kerangka teori .....	21
6. Hasil visualisasi gen <i>CYP2A6</i> dengan enzim restriksi <i>Bst</i> UI dan <i>Eco</i> 81I .....	25
7. Kerangka Operasional .....	27
8. Alur waktu dan suhu untuk amplifikasi gen <i>CYP2A6</i> .....	30
9. Visualisasi elektroforesis hasil ekstraksi/isolasi DNA dan PCR gen <i>CYP2A6</i> terlihat pada posisi 1322 bp pada media gel agarose 2% yang mengandung etidium bromida .....	34
10. Hasil elektroforesis gen <i>CYP2A6</i> setelah direstriksi menggunakan enzim <i>Bst</i> UI .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Partisipan Penelitian KNF RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	54
2. Surat Pernyataan Persetujuan Penelitian .....	56
3. Lembar <i>informed consent</i> .....	57
4. Formulir Penelitian .....	58
5. Foto kegiatan .....	60
6. Surat izin penelitian .....	62
5. Surat keterangan selesai penelitian.....	65



## DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>The American Joint Committee of Cancer</i>
CT-Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
dATP	: <i>Deoxyadenosine Triphosphate</i>
dCTP	: <i>Deoxycytidine Triphosphate</i>
dGTP	: <i>Deoxyguanine Triphosphate</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dNTP	: <i>Deoxynucleotide Triphosphate</i>
dTTP	: <i>Deoxythymine Triphosphate</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
EM	: <i>Extensive Metabolizer</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IMRT	: <i>Intensified Modulated Radiation Therapy</i>
KNF	: <i>Karsinoma Nasofaring</i>
M	: <i>Metastase</i>
N	: <i>Nodul</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PM	: <i>Poor Metabolizer</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
THT-KL	: <i>Telinga, Hidung, Tenggorokan, Kepala, dan Leher</i>
SNPs	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	: <i>Tumor</i>
TBE	: <i>Tris-Boric acid-EDTA</i>
UICC	: <i>Union Internationale Centre Cancer</i>
UTR	: <i>Untranslated Regions</i>



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma Nasofaring (KNF), merupakan kanker kepala leher tersering, adalah sebuah keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring (Chen *et al*, 2012). Meskipun insiden KNF rendah di sebagian besar belahan dunia, namun kondisi ini berbanding terbalik di Cina Selatan. Tingkat kejadian untuk laki-laki di daerah tersebut lebih dari 20 per 100.000 orang per tahun dan 25-40 per 100.000 orang per tahun di beberapa daerah (Jia *et al*, 2010).

Karsinoma nasofaring di Indonesia merupakan kasus keganasan terbanyak di bidang THT. Penyakit ini menempati urutan keempat setelah karsinoma serviks, mammae dan kulit. Angka kejadiannya sekitar 4,7 kasus baru/100.000 penduduk per tahun. Keganasan ini lebih banyak dijumpai pada pria dibandingkan pada wanita dengan perbandingan 2-3 pria dibandingkan 1 wanita (Roezin dan Adham, 2007).

Secara umum, KNF terbagi menjadi 4 stadium (stadium I, II, III, dan IV). Stadium I dan II dikategorikan stadium awal, sedangkan stadium III dan IV merupakan stadium lanjut. Pasien KNF yang terdiagnosis pada stadium awal biasanya dapat diterapi, namun kebanyakan pasien terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini menyebabkan KNF sulit untuk disembuhkan. Untuk menangani masalah ini, strategi utama yang harus dilakukan adalah sesegera mungkin melakukan diagnosis dini terhadap KNF stadium awal dengan metode *screening mass*. Identifikasi faktor resiko sebagai prediksi atau deteksi populasi yang beresiko tinggi benar-benar sangat dibutuhkan (Tiwawech *et al*, 2006).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui terdapat tiga faktor utama yang mempunyai andil besar dalam perkembangan KNF. Faktor-faktor tersebut antara lain infeksi virus Epstein-Barr Virus (Lowe *et al*, 2009 dan Kong *et al*, 2010), pajanan substansi karsinogenik (Xiuchan *et al*, 2009 dan Jia *et al*, 2010), dan genetik yang diturunkan (Tse *et al*, 2009 dan Lo *et al*, 2004). Mekanisme

keterlibatan dan interaksi ketiga faktor ini masih belum diketahui dengan jelas (Tiwawech *et al*, 2006).

Nitrosamin saat ini telah teridentifikasi menjadi zat karsinogenik yang memicu KNF (Tiwawech *et al*, 2006). Salah satu contoh makanan yang mengandung nitrosamin adalah ikan asin. Kebiasaan memakan ikan asin merupakan faktor lingkungan yang telah diketahui sebagai penyebab KNF (Chang *et al*, 2002). N-alkylnitrosamin dalam nitrosamin akan mengalami hidroksilasi pada karbon atom pada posisi  $\alpha$  di N-nitroso group. Reaksi ini utamanya dikatalisis oleh sitokrom P450 atau CYP *subfamily* CYP2E1 dan CYP2A6 (Kushida, Hirota *et al*, 2000 dan Bellec, *et al*, 1996). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hafizzanovian (2010) memperlihatkan gambaran *wild type* gen *CYP2E1* sebesar 90% pada pasien KNF yang dirawat di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang, sedangkan data penelitian gen *CYP2A6* yang dihubungkan dengan KNF di Indonesia belum ada.

Beberapa tahun terakhir ini, penelitian mengenai gen *CYP2A6* sedang intens dilakukan. Saat ini diketahui terdapat 33 jenis alel varian gen *CYP2A6* yang menghasilkan dua efek bimodus, *extensive metabolizer* dan *poor metabolizer*. Selama ini diyakini, individu yang memiliki genotip *CYP2A6*\*4/\*4 memiliki resiko yang lebih rendah untuk menderita kanker yang disebabkan oleh karsinogen eksogen seperti AFB1 dan Nitrosamin (Tiwawech *et al*, 2005). Hal ini kontradiktif dengan penelitian lain yang dilakukan oleh London *et al* (1999) dan Inoue *et al* (2000) yang menyatakan tidak ada hubungan polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap kasus kanker. Penelitian terakhir oleh Tiwawech *et al* (2005) pada populasi penduduk Jepang menyimpulkan individu dengan alel mutan gen *CYP2A6* lima kali lipat lebih beresiko menderita KNF dibandingkan individu alel *wild type*.

Mengingat masih belum konsistennya data korelasi polimorfisme gen *CYP2A6* pada penderita karsinoma nasofaring di penelitian-penelitian sebelumnya, dan belum ada penelitian serupa dilakukan di Indonesia, maka peneliti tertarik untuk meneliti mengenai gen *CYP2A6* pada pasien KNF. Diharapkan penelitian ini menjadi langkah awal bagi penelitian selanjutnya, dan

hasil penelitian dapat bermanfaat untuk mengevaluasi faktor resiko kejadian KNF di Indonesia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan paparan yang telah disampaikan di latar belakang, maka rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Bagaimana polimorfisme gen *CYP2A6* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme gen *CYP2A6* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip *wild type* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip heterozigot *wild type/CYP2A6\*1B* dan *wild type/CYP2A6\*4C* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip homozigot mutan *CYP2A6\*1B/CYP2A6\*1B* dan *CYP2A6\*4C/CYP2A6\*4C* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip heterozigot mutan *CYP2A6\*1B/CYP2A6\*4C* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *wild type* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.



6. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *CYP2A6\*1B* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
7. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *CYP2A6\*4C* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
8. Mengetahui pola distribusi polimorfisme gen *CYP2A6* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan sosiodemografi yaitu usia, jenis kelamin, dan suku/etnis serta berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberi informasi teoritis mengenai distribusi frekuensi genotip dan alel gen *CYP2A6* pada penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

##### **1.4.2 Manfaat Terapan**

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang pola distribusi gen *CYP2A6* alel varian varian *CYP2A6\*1A*, *CYP2A6\*1B*, dan *CYP2A6\*4C*. Diharapkan data ini dapat digunakan untuk penelitian polimorfisme alel lainya pada gen *CYP2A6*.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi konseling bagi keluarga penderita karsinoma nasofaring dan orang yang memiliki *poor metabolizer* (PM) gen *CYP2A6* untuk dapat menjaga diri dari bahan aktif. Konseling ini merupakan usaha preventif untuk meminimalisir resiko menderita karsinoma nasofaring di kemudian hari.
3. Pola distribusi alel varian gen *CYP2A6* ini dapat menjadi acuan skrining untuk menilai kepekaan seseorang untuk menderita penyakit keganasan khususnya KNF.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ariyoshi N., M. Miyamoto, Y. Umetsu, H. Kunitoh, H. Dosaka-Akita, Y. Sawamura, et al. 2002. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11: 890–894.
- Bellec G., Dreano Y., Lozach P., Mdnez J., dan Berthou F. 1996 *Cytochrome P450 metabolic dealkylation of nine N-nitrosodialkylamines by human liver microsomes.* Oxford University Press.
- Bourian M., Gullsten H., Legrum W. Genetic. polymorphism of CYP2A6 in the German population
- Chan A., dan Felip E, 2009. Nasopharyngeal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv123–iv125.
- Chang ATC, Teo PML, Johnson PJ. 2002. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.*;13:1007-15.
- Chen C., Shiu L., Su L., Huang F., Huang S., et al. 2012, FLJ10540 is associated with tumor progression in nasopharyngeal carcinomas and contributes to nasopharyngeal cell proliferation, and metastasis via osteopontin/CD44 pathway. *Journal of Translational Medicine* 10:93
- Christopher J.Patten<sup>1</sup>, Teresa J.Smith<sup>2</sup>, Mark J.Friesen<sup>1</sup>, Ronald E.Tynes, C.S.Yang, Sharon E.Murphy .1997.Evidence for cytochrome P450 2A6 and 3A4 as major catalysts for N<sup>9</sup>-nitrosonornicotine a-hydroxylation by human liver microsomes. *Carcinogenesis* vol.18 no.8: 1623–1630.
- Fujieda M., H. Yamazaki, T. Saito, K. Kiyotani, M.A. Gyamfi, M. Sakurai, et al. 2004. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers, *Carcinogenesis* 25: 2451–2458.
- Harry AA. 2002. Penatalaksanaan radioterapi pada karsinoma nasofaring. Fakultas kedokteran bagian THT Universitas Sumatera Utara, Digital Library;1-12
- Haffizanovian. 2010. Identifikasi polimorfisme C-1054T Gen *CYP2E1* pada Penderita Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari – November 2008. Skripsi Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.

- Jia Wei-Hua, X Luo, B Feng, H Ruan, J Bei et al. 2010. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: a large-scale case-control study in Guangdong, China.. *BMC Cancer*, 10:446
- K. Inoue, H. Yamazaki, T. Shimada,. 2000. CYP2A6 genetic polymorphisms and liver microsomal coumarin and nicotine oxidation activities in Japanese and Caucasians, *Arch. Toxicol.* 73 :532–539.
- Kamataki T., K. Nunoya, Y. Sakai, H. Kushida, K. Fujita. 1999. Genetic polymorphism of CYP2A6 in relation to cancer, *Mutat. Res.* 428:125–130.
- Kamus kedokteran Dorland. 29<sup>th</sup> ed. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC; 2002. Carcinoma; p.349. Carcinoma nasopharinx; p. 352. Nitrosamine; p.1483.
- Kong Q., Hu L., Cao J., Huang Y., Xu L., *et al*, 2010 Epstein-Barr Virus-Encoded LMP2A Induces an Epithelial– Mesenchymal Transition and Increases the Number of Side Population Stem-like Cancer Cells in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS Pathogens*.
- Kumar, Vinay, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. 2007. Buku Ajar Patologi Robbins(edisi ke 4). Terjemahan Oleh: Awal Prasetyo *et al*, EGC, Jakarta
- Kumar, sunil. 2003. Epidemiological and etiological factors associated with nasopharyngeal carcinoma. The ICMR Offset Press, New Delhi
- Kushida H., Fujita K., Suzuki A., Yamada M., Endo T., *et al*. 2000, Metabolic activation of Nalkylnitrosamines in genetically engineered salmonella thypimurium expressing Cyp2e1 or Cyp2A6 together with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Oxford university press. Carcinogenesis vol 21* pp1227-1232.
- Lo K., To K., dan Huang D..2004.Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell Press*.
- Lowe C.,Adland E., Bell A, Delecluse H., Rickinson A., *et al*, 2009. Features Distinguishing Epstein-Barr Virus Infections of Epithelial Cells and B Cells: Viral Genome Expression, Genome Maintenance, and Genome Amplification. *JOURNAL OF VIROLOGY*, p. 7749–7760.
- Miyamoto M., Y. Umetsu, H. Dosaka-Akita, Y. Sawamura, J. Yokota, H. Kunitoh, et al. 1999. CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 261: 658–660.
- Muliaty D., Irawan Y., Rianto S., dan Septalia I. 2010. *CYP2A6* gene polymorphisms impact to nicotine metabolism. *Medical Journal Indonesia*.
- Murray R. 2003. Metabolism xenobiotic. Dalam; *Biokimia Harper. Buku Kedokteran EGC*; p743-748

- Paschke T., Michelle R., Annete S., Lucie W., Gerhard S., et al. 2001. Comparison of *cytochrome* P450 2A6 polymorphism frequencies in Caucasians and Africans – Americans using a new one-step PCR-RFLP genotyping method. *Toxicology* 168; 259-268
- Pelkonen, Olavi, Arja Rautio, Hannu Rautio, Markku Pasanen. 2000. CYP2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. *Toxicology Elsevier* 144; p139-147
- Radji, Maksum. 2005. Pendekatan Farmakogenomik dalam Pengembangan Obat Baru. *majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. II: 1-11.
- Roezin dan Adham. 2007. Karsinoma nasofaring. Dalam : Efiaty A. Soepardi (ed). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok*. Edisi ketiga. Jakarta : FK UI. Hal. 149-53.
- Roongnapa A., Wichitra T., Wiratchanee M., Soisangwang S., Sirimas K., et al. 2009. The Influence of Cyp2a6 Polymorphisms and Cadmium on Nicotine Metabolism in Thai Population. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 28: 420–424.
- Saleh, Muhammad Irsan. 2010. *Penentuan Genotip Gen CYP2A6 sebagai Biomarker Keberhasilan Terapi Obat yang Dimetabolisme Melalui Enzim CYP2A6*. Universitas Sriwijaya. *Tidak dipublikasikan*
- Sastroasmoro, Sudigdo dan Sofyan Ismael. 2010. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto
- Saunders W.B. Company. 1998. *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. Terjemahan oleh: Poppy Kumala et al, EGC, Jakarta, Indonesia
- Snedecor GW dan Cochran WB. 1967. *Statistical Method* 6th ed. Ames. Iowa State University Press
- Snell S. Richard. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran* (edisi ke-6). Terjemahan oleh: Liliana Sugiharto, EGC, Jakarta, Indonesia
- Susworo, 2004 *Kanker nasofaring epidemiologi dan pengobatan mutakhir*. *Cermin Dunia Kedokteran*; No.144. ; 16-9
- S.J. London, J.R. Idle, A.K. Daly, G.A. Coetzee. 1999. Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer, *Lancet* 353: 898–899.
- Tan W., G.F. Chen, D.Y. Xing, C.Y. Song, F.F. Kadlubar, D.X. Lin. 2001. Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population, *Int. J. Cancer* 95:96–101.
- Tiwawech D., Srivatanakul., Karalak A., dan Ishida T.. 2006. Cytochrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Letters* 241 (2006) 135–141



- Tse K., Su W., Chang K., Tsang N., Yu C., et al. 2009 Genome-wide Association Study Reveals Multiple Nasopharyngeal Carcinoma-Associated Loci within the HLA Region at Chromosome 6p21.3. *The American Journal of Human Genetics* 85, 194–203.
- Tsukino H., Y. Kuroda, D. Qiu, H. Nakao, H. Imai, T. Katoh. 2002. Effects of cytochrome P-450 (CYP) 2A6 gene deletion and CYP2E1 genotypes on gastric adenocarcinoma, *Int. J. Cancer* 100: 425–428.
- Wan-Lun H, Jen-Yang C, Yin-Chu Ch, Mei-Ying L, San-Lin Y, Mow-Ming H, Czau-Siung Y, Chien-Jen C. 2009. Independent effect of EBV and cigarette smoking on nasopharyngeal carcinoma: A 20-year follow-up study on 9,622 males without family history in taiwan. *J Natl Cancer Inst*:1218-25.
- Wei K., Yu Y., Yang Y., Ji M., Yu B, et al. 2011 Epidemiological Trends of Nasopharyngeal Carcinoma in China. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 29-32.
- Xiuchan Guo, Randall C, Hong Deng, Jian Liao, Li Guan, et al. 2009 Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int. J. Cancer*: 124, 2942–2947
- Yurnadi, Dwi A, Purnomo S, Moeloek N, Susworo R,. 2010. Pola Distribusi Alotip Gen *Polymeric Immunoglobulin Receptor* (PIGR) pada Penderita Karsinoma Nasofaring (KNF) di Indonesia. *Majalah kedokteran indonesia* Volum: 60, Nomor: 11,
- Yang X, Diehl S, Pfeiffer R, Chen C, Hsu W, Dosemeci M, Cheng Y, Sun B, Goldstein A, Hildesheim A. 2005. Evaluation of risk factors form nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in taiwan. *J Natl Cancer Inst*: 900-05.